

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D 14 AUG 2000

WIPO PCT

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP 00/06580

10/049442

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 37 361.2

Anmeldetag: 12. August 1999

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Orale Darreichungsform

IPC: A 61 K 9/28

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

HOLZ

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

64271 Darmstadt

Orale Darreichungsform

Orale Darreichungsform

Die Erfindung betrifft eine orale Darreichungsform, die wenigstens eine Gattung von probiotischen Mikroorganismen enthält, wobei sie selbst und/oder die

5 probiotischen Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist bzw. aufweisen.

Viele Menschen, insbesondere in den wirtschaftlich und technisch hochentwickelten Ländern, klagen oft über temporäre oder chronische

10 Verdauungsbeschwerden, die durch eine geschädigte oder gestörte Darmflora verursacht werden. Ursache für diese „Wohlstandserkrankungen“ sind meist Streßsituationen, Medikamenten- oder Drogenmißbrauch, Folgeerscheinungen von Antibiotika-Behandlungen aber auch sehr oft Fehlernährung.

Akute und drastische Beschwerden lassen sich mit bekannten Arzneimitteln, die

15 nicht nur geeignete pharmazeutische Wirkstoffe, sondern auch entsprechende natürliche Enzyme oder darmspezifische Mikroorganismen beinhalten können, behandeln.

Bei ständigen, leichten, nicht direkt als Krankheit zu bezeichnenden Störungen

20 des Intestinaltraktes ist hingegen oft schon der regelmäßige Verzehr von geeigneten, speziell ausgesuchten Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungspräparaten auf Basis von probiotischen Mikroorganismen ausreichend, um die Symptome, die eine gestörte oder geschädigte Darmflora hervorrufen, zu lindern oder zu beseitigen. Aber auch bei intakter bzw. bei

25 gesunder Darmflora kann die Zuführung von probiotischen Mikroorganismen, insbesondere in Verbindung mit Antioxidantien eine immunstimulierende Wirkung haben.

Joghurt- und Sauermilchprodukte erfreuen sich aus diesen Gründen einer

30 zunehmenden Beliebtheit. Die meisten dieser für die Ernährung wertvollen Produkte, die geeignete probiotische Mikroorganismen zu diesem Zweck enthalten, sind jedoch Frischwaren und lassen sich daher nur unter Kühlung und dann auch nur wenige Tage aufbewahren.

Desweiteren gibt es auch Produkte, welche die geeigneten probiotischen Mikroorganismen als Monopräparat offerieren. Diese haben jedoch den Nachteil, daß sie in vielen Ländern nicht als Lebensmittel oder Lebensmittelergänzung zugelassen sind, da sie keine weiteren ernährungsphysiologisch wertvollen Stoffe, wie z.B. Mineralstoffe, Fette, Vitamine, Kohlenhydrate, Eiweißstoffe, Ballaststoffe oder Spurenelemente enthalten.

Darüber hinaus können im Durchschnitt nur circa 10 % der eingenommenen probiotischen Mikroorganismen im menschlichen oder tierischen Darm ihre gesundheitsfördernde Aktivität entfalten. Daher ist es notwendig, eine wesentlich größere Menge probiotischer Mikroorganismen einzunehmen als es eigentlich therapeutisch notwendig ist, um eine ausreichend hohe Aktivität dieser probiotischen Mikroorganismen im menschlichen und tierischen Darm und damit auch eine gesundheitsfördernde Wirkung zu erzielen.

Aufgabe der Erfindung war es daher die Aktivität der probiotischen Mikroorganismen im menschlichen und/oder tierischen Darm und damit auch deren gesundheitsfördernde Wirkung zu erhöhen.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch die Bereitstellung einer oralen Darreichungsform, die wenigstens eine Gattung von probiotischen Mikroorganismen enthält und bei der sie selbst und/oder die probiotischen Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweisen.

Vorzugsweise ist die orale Darreichungsform eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel, ein Granulat oder ein Pulver, besonders bevorzugt eine Tablette und ganz besonders bevorzugt eine Mehrschichttablette.

Als probiotische Mikroorganismen sind alle Mikroorganismen geeignet, die im gesunden menschlichen oder tierischen Darm entweder selbst üblicherweise vorkommen und/oder die eine gesundheitsfördernde Wirkung auf den gesunden, gestörten oder erkrankten Intestinaltrakt haben. Beispielsweise fördern probiotische Mikroorganismen die intestinale Lactoseverdauung bei Personen mit Milchzuckerunverträglichkeit oder die raschere Genesung bei verschiedenen

Durchfallkrankheiten. Vorzugsweise handelt es sich bei den verwendeten probiotischen Mikroorganismen um Lactobacillen, Bifidobakterien, oder Streptokokken. Besonders bevorzugt handelt es sich um Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobakterium bifidum, Bifidobakterium longum und/oder Lactobacillus plantarum.

Die Menge der probiotischen Mikroorganismen in der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform ist so zu wählen, daß die angestrebte gesundheitsfördernde Wirkung gewährleistet wird. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform 10^3 bis 10^{12} , besonders bevorzugt 10^5 bis 10^{11} und ganz besonders bevorzugt 10^7 bis 10^{10} probiotische Mikroorganismen. Für die Stabilität in Hinsicht auf die Anzahl und die Aktivität lebender Mikroorganismen ist es vorteilhaft wenn die verwendeten Materialien, insbesondere das Trägermaterial, in welches die probiotischen Mikroorganismen eingebettet sind, einen möglichst geringen Wassergehalt aufweisen. Vorzugsweise beträgt der Wassergehalt $\leq 3,0$ Gew.%, besonders bevorzugt $\leq 0,1$ Gew.% bezogen auf das Gewicht des Trägermaterials.

Erfindungsgemäß enthält die orale Darreichungsform wenigstens einen magensaftresistenten Überzug. In einer bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße orale Darreichungsform wenigstens einen Überzug auf, der im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße orale Darreichungsform wenigstens einen Überzug auf, welcher aus wenigstens zwei Schichten besteht, wobei eine Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder eine Schicht im wesentlichen aus Schellack oder Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße orale Darreichungsform wenigstens einen Überzug auf, welcher aus wenigstens zwei Schichten besteht, wobei die/eine innere, Kern-nahe Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon

und/oder die/eine äußere, Kern-ferne Schicht im wesentlichen aus Schellack oder Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

- 5 Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform 1 bis 10 Gew.% Schellack, besonders bevorzugt 1,5 bis 6 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 2 bis 3,5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der oralen Darreichungsform.

- 10 Für die erfindungsgemäße orale Darreichungsform ist es wesentlich, daß sie einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der mindestens so groß ist, daß er die probiotischen Mikroorganismen vollständig umschließt.

- 15 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der oralen Darreichungsform enthält probiotische Mikroorganismen, die selbst mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind. Hierzu werden die probiotischen Mikroorganismen nach verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden getrocknet und anschließend mit mindestens einem magensaftresistenten Überzug versehen.

- 20 Darüber hinaus kann die erfindungsgemäße orale Darreichungsform selbst und/oder die probiotischen Mikroorganismen zusätzlich zu dem/den magensaftresistenten Überzug/Überzügen gegebenenfalls noch einen oder mehrere weitere(n) Überzug/Überzüge aufweisen. Vorzugsweise dient/dienen dieser Überzug/diese Überzüge dazu, eine bessere Anhaftung des/der magensaftresistenten Überzuges/Überzüge zu erzielen und/oder der
25 Verbesserung des Geschmacks, der Haltbarkeit und/oder der optischen Erscheinung.

- 30 Die Überzüge können sowohl aus wäßriger Lösung, wie auch aus organischer Lösung aufgebracht werden. Für die erfindungsgemäße orale Darreichungsform ist es von Vorteil, wenn der erste Überzug bzw. die erste oder innere, Kern-nahe Schicht aus organischer Lösung aufgebracht wird, da die probiotischen Mikroorganismen häufig sehr empfindlich auf Feuchtigkeit reagieren. Besonders vorteilhaft ist ein Aufbringen der Überzüge bzw. Schichten aus einer alkoholischen Lösung der Überzugsmaterialien.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform zusätzlich zu den probiotischen Mikroorganismen weitere ernährungsrelevante Zusätze. Vorzugsweise enthält sie Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Ballaststoffe, Enzyme, Pflanzenextrakte, Eiweiße, Kohlenhydrate und/oder Fette. Enthält die orale Darreichungsform ernährungsrelevante Zusätze, deren Verdauung bereits im Magen beginnt, wie z.B. Eiweiße, so ist es wichtig, daß diese ernährungsrelevanten Zusätze zumindest nicht vollständig von einem magensaftresistenten Überzug umschlossen sind.

Hierbei kann es in Abhängigkeit von den eingesetzten ernährungsrelevanten Zusätzen notwendig sein, diese untereinander und/oder diese und die probiotischen Mikroorganismen so in die erfindungsgemäße orale Darreichungsform einzubringen, daß sie nicht miteinander in Kontakt kommen. Vorzugsweise wird dies durch das Einbringen der ernährungsrelevanten Zusätze und/oder Mikroorganismen in verschiedene Schichten einer Mehrschichttablette erreicht.

Bevorzugte Vitamine sind Vitamin A (β -Carotin), Vitamin C, Vitamin E, Vitamine des B-Komplexes und/oder Vitamin K. Besonders bevorzugte Vitamine sind Vitamin A, Vitamin C und/oder Vitamin E. Die Menge an den Vitaminen richtet sich in der Regel nach der empfohlenen Mindestbedarfdosis für das jeweilige Vitamin, wobei diese jedoch auch um durchschnittlich 50 bis 200 % überschritten werden kann. Bevorzugte Bereiche sind für das Vitamin C zwischen 50 und 300 mg, für das Vitamin E 10 bis 50 mg, für das Vitamin A $\leq 1,5$ mg und für die Vitamine des B-Komplexes 10 μ g bis 20 mg.

Bevorzugte Mineralstoffe sind für den Verzehr geeignete, anorganische oder organische Natrium-, Kalium-, Calcium, Magnesium-, Zink- und/oder Eisensalze, welche vorzugsweise als Carbonate, Bicarbonate, Phosphate, Biphosphate, Sulfate, Bisulfate, Chloride, Fluoride, Citrate und/oder Lactate vorliegen. Der Anteil an Mineralstoffen bezogen auf das Gesamtgewicht der oralen Darreichungsform beträgt vorzugsweise von 20 bis 40 Gew.%. Vorzugsweise enthält die

erfindungsgemäße orale Darreichungsform als Spurenelemente Silicium, Chrom, Mangan, Jod, Molybdän, Selen und/oder Kupfer.

Als Ballaststoffe enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform

- 5 vorzugsweise Sojakleie, Maiskleie, Weizenkleie und/oder Getreideschrot, besonders bevorzugt Sojakleie. Der Anteil an Ballaststoffen bezogen auf das Gesamtgewicht der oralen Darreichungsform beträgt vorzugsweise 2 bis 50 Gew. %.

- 10 Bevorzugte Enzyme bzw. Co-Enzyme sind Lipasen und/oder Proteasen bzw. Co-Enzym Q, Superoxiddismutase und/oder Gluthathionperoxidase, die die Magen- und/oder Darmfunktion und/oder den Stoffwechsel fördern. Diese können in an sich bekannter Menge und in an sich bekannter Form eingebracht werden.

- 15 Die orale Darreichungsform enthält außerdem weitere probiotische Substanzen, vorzugsweise Oligo-Fructose und/oder andere Oligozucker.

Vorzugsweise sind die Pflanzenextrakte Trockenextrakte aus Echinaceae, Bioflavonoide, Polyphenole, Phytoöstrogene und/oder Saponine.

20

Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform als Eiweiße Sojaprotein und/oder Molkenprotein und/oder als Fette solche Fette, die mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthalten.

- 25 Die erfindungsgemäße orale Darreichungsform kann außerdem je nach Ausführungsform die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Die Auswahl der Hilfs- und/oder Zusatzstoffe hängt auch von den lebensmittelrechtlichen Bestimmungen des Landes ab, in dem die erfindungsgemäße orale Darreichungsform zum Einsatz kommen soll. Vorzugsweise enthält die

- 30 erfindungsgemäße orale Darreichungsform als weitere Hilfsstoffe, insbesondere in dem Überzug, Weichmacher, wie z.B. Glycerin, Miglyol, Trennwax und/oder acetylierte Monoglyceride.

Als weitere Hilfs- und/oder Zusatzstoffe kommen, beispielsweise für die erfindungsgemäßen Tabletten, Mehrschichttabletten und/oder Dragees, Stärke

- (z.B. Maisstärke), Talkum, mikrokristalline Cellulose, Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidon und/oder Cellulosepulver zum Einsatz. Als weitere Bestandteile können als Bindemittel und/oder Trennmittel Kohlenhydrate, wie beispielsweise Mannit, Sorbit, Xylit, Glucose, Sucrose, Fructose, Maltose, 5 Dextrose, Maltodextrin und/oder Kaolin und/oder Cellulosederivate, wie beispielsweise Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Calciumcarbonat, Calcium-, Magnesium- und/oder Glycerinstearat eingesetzt werden. Desweiteren kann die erfindungsgemäße orale Darreichungsform auch Farb-, Geschmacks- und/ oder 10 Aromastoffe, sowie Gleitmittel, Antioxidantien und/oder Stabilisatoren enthalten. Der Gehalt dieser Grundlagenstoffe richtet sich einerseits nach dem angestrebten Gehalt an probiotischen Mikroorganismen, Vitaminen, Enzymen, Ballaststoffen u.s.w. und andererseits nach Kriterien, die die mechanisch-physikalischen Eigenschaften der oralen Darreichungsform bestimmen, wie z.B. Härte, 15 Verpreßbarkeit, Größe, Farbe und/oder Form.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform kann nach verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt werden. Diese 20 Methoden sind z.B. aus H. Sucker, P. Fuchs, P. Speisser, „Pharmazeutische Technologie“, Stuttgart 1978 oder K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, „Pharmazeutische Technologie“, Stuttgart 1986 bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und sind somit Teil der Offenbarung.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Überzug(e) aus wäßriger Lösung und/oder aus organischer Lösung, bevorzugt aus organischer Lösung und besonders bevorzugt aus alkoholischer Lösung aufgebracht wird/werden.

30

Die Überzüge können nach den üblichen dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Die erfindungsgemäße orale Darreichungsform hat den Vorteil, daß eine wesentlich geringere Menge an probiotischen Mikroorganismen notwendig ist, um die gewünschte gesundheitsfördernde Wirkung zu erzielen. Sie lassen sich daher wesentlich billiger herstellen.

Beispiele:

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

5

Beispiel 1

Auf einer Exzenterpresse E1 der Firma Fette bzw. KS der Firma Kilian wurde eine Mischung aus 65 % Bakterienzubereitung, 6 % mikrokristalliner Cellulose, 20 %
10 Tricalciumphosphat, 2 % Glycerylpalmitostearat, 0,6 % Magnesiumstearat, und 6,4 % Sprengmittel zusammen mit einer Vitamin- und einer Mineralstoffmischung zu einer oblongförmigen Tablette mit einem Kerngewicht von 1,35 g und den Maßen 20,0 mm x 8,8 mm x 7,0 mm verpreßt. Zur Herstellung des
magensaftresistenten Überzuges wurde zunächst der Schellack unter Rühren in
15 Ethanol gelöst und, nach Erhalt einer klaren Lösung, das Miglyol in die Lösung gegeben und für weitere 15 Minuten nachgerührt. Anschließend wurde diese Lösung mit Hilfe einer Schlick-Düse auf die Tablette gebracht. Die Prozeßparameter wurden so gewählt, daß ein homogener Filmauftrag erfolgte. Die Menge an Schellack betrug 2,1 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes
20 entsprechend 4,5 mg pro cm² Tablettenoberfläche.

Beispiel 2

Auf einem Rundläufer der Firma Manesty wurde eine Mischung aus 10 %
25 Bakterienzubereitung, 33 % Lactose, 48,4 % mikrokristalliner Cellulose, 2 % Glycerylpalmitostearat, 0,6 % Magnesiumstearat und 6,0 % Sprengmittel zusammen mit einer Vitamin- und einer Mineralstoffmischung zu einer eiförmigen Tablette mit einem Kerngewicht von 1,0 g und den Maßen 18,0 mm x 8,8 mm x 7,2 mm verpreßt. Im Anschluß daran wurde durch Aufsprühen aus ethanolischer
30 Lösung ein Film aus Hydroxypropylmethylcellulose aufgebracht. Die Menge an aufgetragener Hydroxypropylmethylcellulose betrug 0,8 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend 1,4 mg pro cm² Tablettenoberfläche. Auf diese erste Schicht aus Hydroxypropylmethylcellulose wurde dann, ebenfalls durch Aufsprühen aus ethanolischer Lösung, ein weiterer, magensaftresistenter Überzug

aus Schellack, Polyvinylpyrrolidon und acetylierten Monoglyceriden aufgebracht. Die Menge an aufgebrachtem Schellack betrug zwischen 0,25 und 0,35 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend $4,5 \text{ mg/cm}^2$ bis $6,3 \text{ mg/cm}^2$ Tablettenoberfläche. Die Menge an acetylierten Monoglyceriden sowie an

- 5 Polyvinylpyrrolidon betrug jeweils 14,2 Gew.% bezogen auf die eingesetzte Menge an Schellack.

Beispiel 3

- 10 Auf einem Rundläufer der Firma Hata wurde eine Mischung aus 65 % Bakterienzubereitung, 6 % mikrokristalliner Cellulose, 20 % Tricalciumphosphat, 2 % Glycerylpalmitostearat, 0,6 % Magnesiumstearat, und 6,4 % Sprengmittel zusammen mit einer Vitamin- und einer Mineralstoffmischung zu einer eiförmigen Tablette mit einem Kerngewicht von 1,35 g und den Maßen 21,0 mm x 10,0 mm x
- 15 8,0 mm verpreßt. Im Anschluß daran wurde durch Ausprühen aus ethanolischer Lösung ein Film aus Hydroxypropylmethylcellulose und Glycerin oder Miglyol aufgebracht. Die Menge an aufgebrachtener Hydroxypropylmethylcellulose betrug 0,8 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend $1,48 \text{ mg pro cm}^2$ Tablettenoberfläche. Die Menge an Glycerin bzw. Miglyol betrug 10 Gew.%
- 20 bezogen auf die eingesetzte Menge an Hydroxypropylmethylcellulose. Auf diese erste Schicht aus Hydroxypropylmethylcellulose wurde, ebenfalls durch Aufsprühen aus ethanolischer Lösung, ein weiterer, magensaftresistenter Überzug aus Schellack, Polyvinylpyrrolidon und acetylierten Monoglyceriden aufgebracht. Die Menge an aufgebrachtem Schellack betrug zwischen 0,3 und 0,5 Gew.%
- 25 bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend $4,1 \text{ mg/cm}^2$ bis $6,8 \text{ mg/cm}^2$ Tablettenoberfläche. Die Menge an acetylierten Monoglyceriden sowie an Polyvinylpyrrolidon betrug jeweils 14,2 Gew.% bezogen auf die eingesetzte Menge an Schellack.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Orale Darreichungsform enthaltend wenigstens eine Gattung von probiotischen Mikroorganismen, dadurch gekennzeichnet, daß sie selbst
5 und/oder die probiotischen Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist/aufweisen.
2. Orale Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie
10 eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel, ein Granulat oder ein Pulver, vorzugsweise eine Tablette und besonders bevorzugt eine Mehrschichttablette ist.
3. Orale Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
15 daß die probiotischen Mikroorganismen Lactobacillen, Bifidobakterien, oder Streptokokken, vorzugsweise Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobakterium bifidum, Bifidobakterium longum und/oder Lactobacillus plantarum sind.
4. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
20 dadurch gekennzeichnet, daß sie 10^3 bis 10^{12} vorzugsweise 10^5 bis 10^{11} und besonders bevorzugt 10^7 bis 10^{10} probiotische Mikroorganismen enthält.
5. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
25 dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.
6. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
30 dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus mindestens zwei Schichten besteht, wobei eine Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder eine Schicht im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

7. Orale Darreichungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus mindestens zwei übereinander angeordneten Schichten besteht, wobei die/eine innere, Kern-nahe Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder die/eine äußere, Kern-ferne Schicht im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.
5
8. Orale Darreichungsform nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Schellack 1 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 1,5 bis 6 Gew.% und besonders bevorzugt 2 bis 3,5 Gew.% beträgt.
10
9. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere ernährungsrelevante Zusätze, vorzugsweise Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Ballaststoffe, Enzyme, Pflanzenextrakte, Eiweiße, Kohlenhydrate und/oder Fette enthält.
15
10. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Hilfsstoffe, insbesondere in dem Überzug/den Überzügen, vorzugsweise Weichmacher, besonders bevorzugt Glycerin, Miglyol, Trennwax und/oder acetylierte Monoglyceride enthält.
20
11. Verfahren zur Herstellung einer oralen Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus wäßriger Lösung und/oder aus organischer Lösung, bevorzugt aus organischer Lösung, besonders bevorzugt aus alkoholischer Lösung aufgebracht wird.
25

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Erfindung betrifft eine orale Darreichungsform, die wenigstens eine Gattung von Mikroorganismen enthält, wobei sie selbst und/oder die Mikroorganismen

- 5 wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist bzw. aufweisen.

